Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Walter Schulte

Auswirkungen verschiedener zentral wirksamer, antikonvulsiv wirkender Medikamente auf das ENG im akuten Versuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Norbert Huber
aus Ulm/Donau

1970

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Walter Schulte

Auswirkungen verschiedener zentral wirksamer, antikonvulsiv wirkender Medikamente auf das ENG im akuten Versuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Norbert Huber
aus Ulm/Donau

1970

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. W. Schulte

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik und Material	3
III.	Ergebnisse und Tabellen	
	1. Chlordiazepoxid	11
	2. Diazepam	16
	3. CHP-Barbiturat	21
	4. DH-Ca	26
IV.	Besprechung der Ergebnisse	31
V.	Zusammenfassung	40
VI.	Tabellenanhang	42
VII.	Literaturverzeichnis	47

Einleitung

Zentral wirksame Pharmaka sind schon seit langem in die medizinische Therapie eingeführt. Phenobarbital wurde zum Beispiel schon 1912 von HAUPTMANN therapeutisch verwendet. Seit jedoch 1952 von DELAY erstmals Chlorpromazin zur psychopharmakologischen Behandlung eingesetzt wurde, hat die Verwendung und Erforschung zentral wirksamer Mittel einen ungeheuren Aufschwung genommen. Innerhalb von zehn Jahren stieg beispielsweise die Zahl der Publikationen über Chlorpromazin auf über Zehntausend.

Bei der Erforschung von Auswirkungen zentral wirksamer Medikamente erwies sich das Elektronystagmogramm (ENG) als vorzüglich geeignet, da das Vestibularsystem auf Reize, die das ZNS beeinflussen, sehr empfindlich reagiert. Ferner können mit dem höheren und tieferen Hirnstamm Gebiete erfasst werden, die dem Elektroenzephalogramm (EEG) nicht zugänglich sind.

In dieser Arbeit sollen nun mit Hilfe des ENG in einem akuten Versuch, d.h. einmalige geringe Dosis, vier Medikamente untersucht werden, die alle als Antikonvulsiva, teils als Additiva, teils als eigentliche Therapeutika eingesetzt werden können.

Der akute Versuch wurde deshalb gewählt, weil die einmalige Einnahme geringer Dosen zentral wirksamer Medikamente als teils vermeintliche, teils wirklich nötige Unterstützung im Alltag geradezu zur Gewohnheit geworden ist.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde auf folgendes geachtet:

1. Rufen die verwendeten Pharmaka im ENG Veränderungen hervor und wenn ja, welche ?
2. Treten diese Veränderungen isoliert auf oder gehen sie mit Veränderungen im subjektiven Befinden der Probanden einher ?
3. Wie verhalten sich die Medikamentengruppen zueinander und die Medikamente der Gruppen untereinander ?

METHODIK UND MATERIAL

Die Methode der Elektro-Nystagmographie beruht darauf, dass die Augen durch die Negativität der Retina gegen die positive Cornea einen rotierenden Dipol darstellen (JUNG). Damit muss jede Augenbewegung in der Umgebung ein verändertes elektrisches Feld hervorrufen.
Zur Registrierung des ENG wurde ein Giro-Nystagmograph der Firma Alvar-Elektronic verwendet.
Abgeleitet wurde über temporal anliegende Elektroden.
Zur Vermeidung des galvanischen Hautreflexes (Potentialschwankungen der Haut beim Schwitzen) wurde die Haut unter den Elektroden mit Äther gesäubert. Die Vorschubgeschwindigkeit des Registrierpapieres betrug 15 mm/sec.
Vor Beginn der Ableitung erfolgte eine Eichung des Blickwinkels.
Mit Hilfe des ENG, als dem Reflektor des optisch-vestibulären Systems, wurden hier zwei provozierte, physiologische Nystagmusformen untersucht, der vestibuläre und der optokinetische.

a) Der vestibuläre Nystagmus zur Kontrolle des Vestibularsystems

Zur Auslösung dieser Nystagmusform wurde der elektrische Drehstuhl nach TÖNNIES mit unterschwelliger Antriebsgeschwindigkeit zur Vermeidung des perrotatorischen Nystagmus verwandt.

Mit einer Beschleunigung von 0,6°/sec wurde der Drehstuhl mit Rechtsdrehung auf eine Geschwindigkeit von 90°/sec gebracht, diese fünf Sekunden beibehalten, und dann plötzlich zum Stillstand gebracht (JUNG, SUZUKI und TOTSUKA). Nach einer Pause von fünf Minuten erfolgte

Linksdrehung unter den gleichen Bedingungen. Die Versuchsperson sass dabei mit geschlossenen Augen bei völliger Dunkelheit und absoluter Stille im Zentrum des Stuhles. Um den waagrechten Bogengang in die Horizontale zu bringen wurde der Kopf mittels Kinn- und Backenstütze in eine Vorwärtsneigung von 30° gebracht.
Die Potentiale wurden durch einen Vorverstärker hinter der Versuchsperson über Schleifringe an der Achse des Drehstuhles auf den Endverstärker übertragen, der durch einen Vorhang vom Drehstuhl getrennt war.

Durch die Drehbeschleunigung wird eine Endolymphströmung in den horizontalen Bogengängen hervorgerufen. Nach der Verlagerungstheorie von MACH und BREUER entsteht der vestibuläre Nystagmus als Folge dieser Endolymphströmung in den horizontalen Bogengängen, die eine Auslenkung und damit eine Erregung der Cupulae, welche als Rezeptoren dienen, hervorruft. Normalerweise wird bei willkürlichen Drehbewegungen des Kopfes diese Erregung durch Gegenerregung sofort ausgelöscht. Mit Hilfe des Drehstuhles wird jedoch dieser Mechanismus gestört und ein Ungleichgewicht erzielt, wobei nach plötzlichem Abstoppen das Labyrinth kontralateral zur Drehrichtung stärker gereizt wird. Es entsteht ein Nystagmus entgegen der Drehrichtung, der postrotatorische Nystagmus I (Post I). Nach einer kurzen Umkehrpause entsteht ein Nystagmus in Drehrichtung, der postrotatorische Nystagmus II (Post II).

Die oben erwähnte Erregung wird von den Sinnesflächen der Cupulae über die Pars vestibularis des Nervus stato-acusticus zu den Nuclei vestibulares in der Area vestibularis der Rautengrube geleitet. Über die Formatio reticularis und das hintere Längsbündel gelangt

sie dann zu den Augenmuskelkernen. Das hintere Längsbündel bildet so als Verbindungsbündel zwischen Gleichgewichtsapparat und Augenmuskeln das anatomische Substrat für das Auftreten des Nystagmus und ist beiden Nystagmusformen gemeinsam.

LACHMANN und BERGMANN halten den Komplex der Vestibularkerne für einen wichtigen, jedoch nicht allein entscheidenden Faktor für den Rhythmus aller Nystagmusformen. R. JUNG schreibt der Formatio reticularis, LORENTE DE NO insbesondere dem Nucleus vestibularis medialis eine höhere assoziative Funktion im optisch-vestibulären System zu.

b) Der optokinetische Nystagmus zur Prüfung der opto-motorischen Koordination

Hierbei wurde die Versuchsanordnung nach JUNG benutzt. Dabei sass die Versuchsperson bei völliger Stille und Dunkelheit in der Krümmungsmitte einer halbzylindrischen Fläche, die um 90° geschwenkt werden konnte, um auch den vertikalen Nystagmus zu erzielen. Auf diese Fläche wurden dann Streifenmuster mit einem Schwarz-Weiss- Verhältnis von 1:1 projiziert. Die Drehgeschwindigkeit betrug 60°/sec.
Der optokinetische Nystagmus wird dadurch erzielt, dass sich die fixierenden Bulbi (ruhender Körper) in Richtung der Streifenmuster (bewegter Körper) bewegen. Rezeptor ist die Retina. Über die Sehbahn wird die Erregung zum Feld 17 des Occipitalhirns weitergeleitet. Von dort gelangt sie über das Feld 18 als efferenter Impuls zu den Blickzentren im Hirnstamm, sie endet in den Augenmuskelkernen.

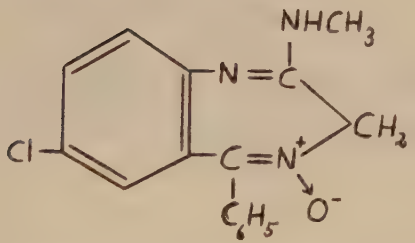
Die erhaltenen Kurven beim optokinetischen Nystagmus wurden nicht statistisch ausgewertet, sondern grob orientierend untersucht auf Übereinstimmung mit eventuell auftretenden subjektiven Veränderungen.

Die Auswertung des postrotatorischen Nystagmus erfolgte mit Hilfe des Zeichentestes und $\alpha = 0{,}05$ (WEBER). Wegen der Unzuverlässigkeit des P II (FORSTER) wurde nur der P I ausgewertet. Herangezogen zur Auswertung wurden Dauer, Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximale Winkelgeschwindigkeit.

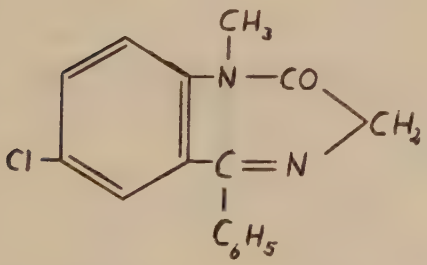
Die vier untersuchten antikonvulsiv wirksamen Medikamente lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

a) Additiva zur Antikonvulsivtherapie

1. Chlordiazepoxid (7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid)
Librium(R)



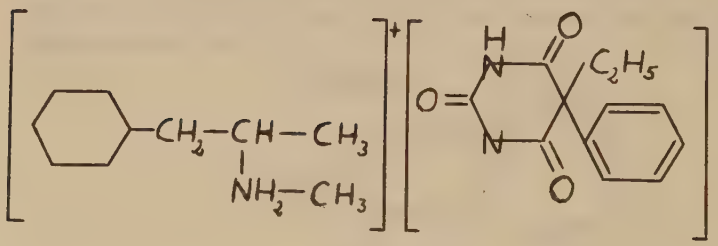
2. Diazepam (7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on)
Valium(R)



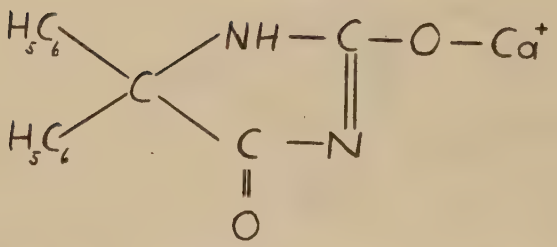
Beide Medikamente gehören zur Gruppe der Ataraktika.

b) Reine Antikonvulsivtherapeutika

1. CHP-Barbiturat (40% 1-1-cyclohexyl-2-methyl-aminopropan (CHP)
Maliasin(R) + 60% Phenyläthylbarbitursäure)



2. DH-Ca (Diphenylhydantoin-Calcium)
Phenhydan(R)



Verabreicht wurden die Medikamente oral und zwar in folgenden Dosen:

1. Chlordiazepoxid:

   25 mg am 1. Versuchstag,
   10 mg am 2. Versuchstag.

2. Diazepam:

   10 mg am 1. Versuchstag,
    5 mg am 2. Versuchstag.

3. CHP-Barbiturat:

   25 mg am 1. Versuchstag,
   25 mg am 2. Versuchstag.

4. DH-Ca:

   108 mg am 1. Versuchstag (entsprechend 100 mg Diphenylhydantoin)
   108 mg am 2. Versuchstag (entsprechend 100 mg Diphenylhydantoin).

Jedes Medikament wurde je 20 Versuchspersonen gegeben. Einige Versuchspersonen beteiligten sich an der Einnahme von zwei oder mehr Medikamenten, wobei ihr Ausgangswert für die anderen Medikamente übernommen wurde. Eine eventuelle Überschneidung der Medikamentenwirkungen wurde durch vierwöchige Pause zwischen der Einnahme der einzelnen Medikamente vermieden.
Alle 80 Versuchspersonen waren Studenten und Studentinnen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren und wiesen bei grob orientierender Untersuchung keine geistigen und

körperlichen Mängel auf, sie nahmen auch sonst keine Medikamente ein. Vor Gabe des jeweiligen Medikamentes erfolgte nachmittags die erste Ableitung, um den Ausgangswert zu bestimmen. Danach wurde den Versuchspersonen abends um 22.oo Uhr die erste Dosis und am nächsten Morgen um 7.oo Uhr die zweite Dosis, als Erhaltungsdosis, verabreicht. Die Versuchspersonen hatten sich dabei verpflichtet, bis zum Ende der versuche keinen Alkohol oder anregende Getränke zu sich zu nehmen. Eine Stunde nach Einnahme der zweiten Dosis wurde dann die zweite Ableitung durchgeführt um den Vollwert bzw. Medikamentenwert zu erhalten. Danach wurden die Versuchspersonen über ihr subjektives Befinden befragt.

Ergebnisse und Tabellen

Chlordiazepoxid

1. Postrotatorischer Nystagmus I nach Rechtsdrehung

   Bei einer signifikanten Zahl von Versuchspersonen ergab sich eine Verringerung von Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximaler Winkelgeschwindigkeit. Die Tendenz bei der Dauer war ebenfalls abnehmend, jedoch nicht signifikant.

2. Postrotatorischer Nystagmus I nach Linksdrehung

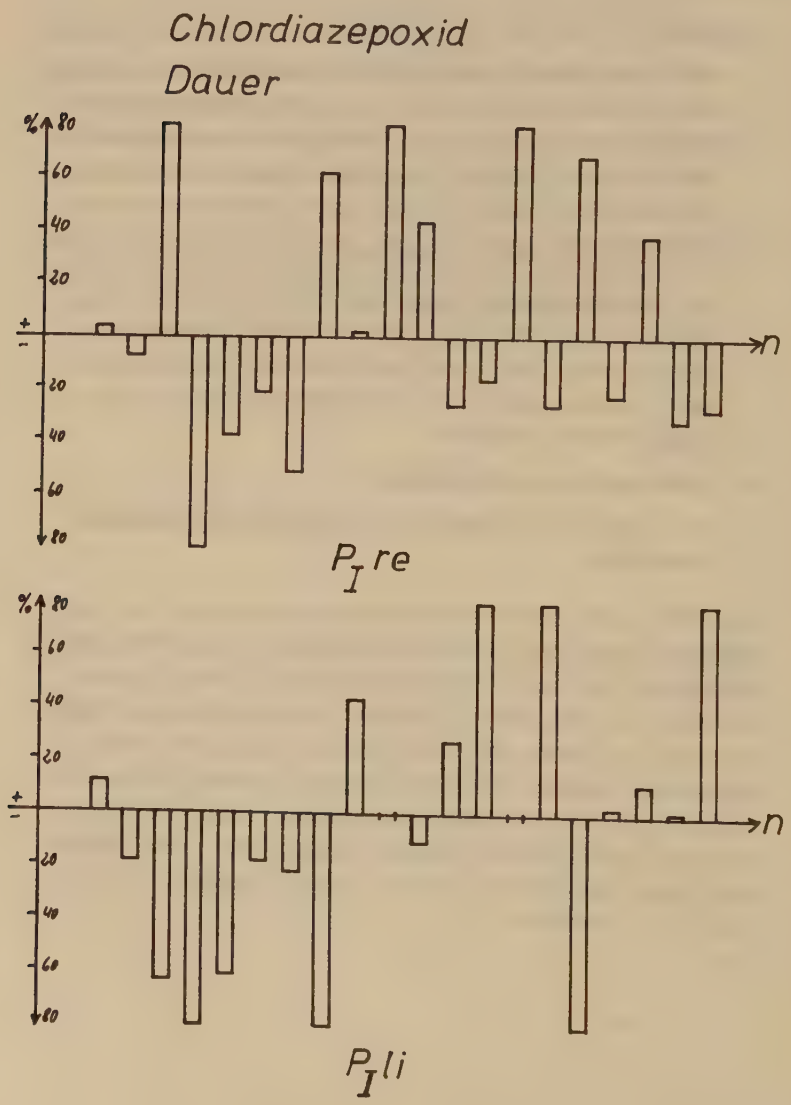
   Nur die Gesamtamplitude war hier bei einer signifikanten Zahl von Versuchspersonen vermindert. Dauer, Schlagzahl und maximale Winkelgeschwindigkeit zeigten auch hier abnehmende, aber nicht signifikante Tendenz.

3. Optokinetischer Nystagmus

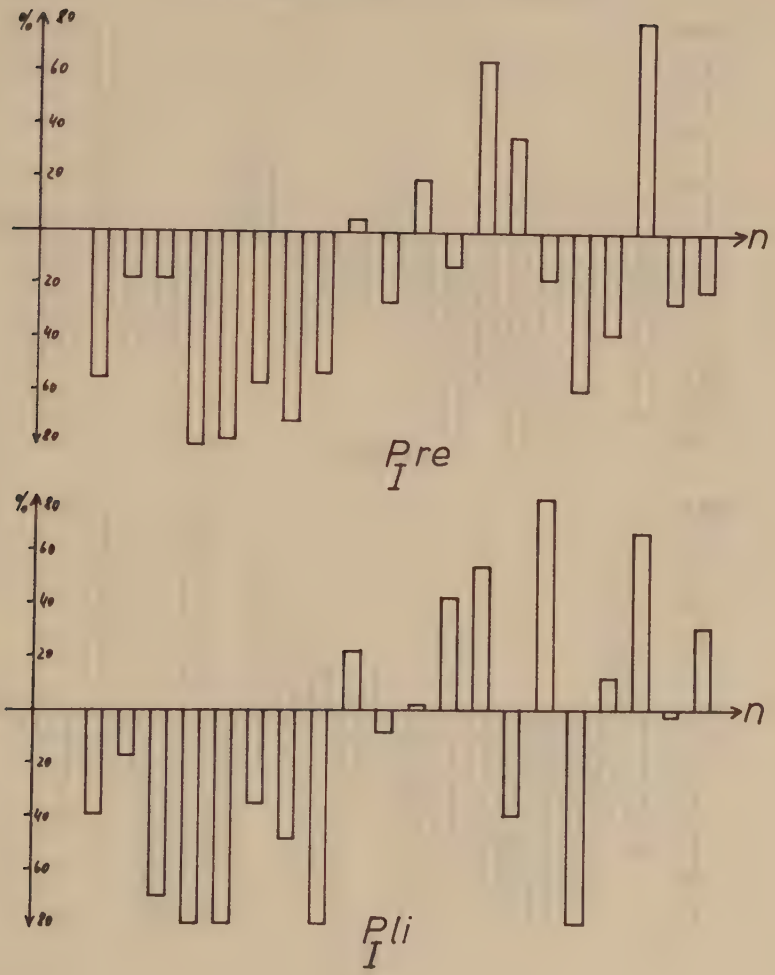
   Hier ergab sich eine geringgradige Abschwächung desselben.

Die Hälfte der Versuchspersonen berichtete vor der zweiten Ableitung, dass sie während der letzten Nacht unruhiger als sonst geschlafen hätte, sowie nachts aufgewacht sei. Einige dieser Versuchspersonen gaben bei der Auslösung des vertikalen optokinetischen Nystagmus leichte Übelkeit an und hatten Schwierigkeiten beim Verfolgen der Streifen. Keine der Versuchspersonen fühlte sich an diesem oder den folgenden Tagen bei der täglichen Arbeit behindert oder seelisch verändert.

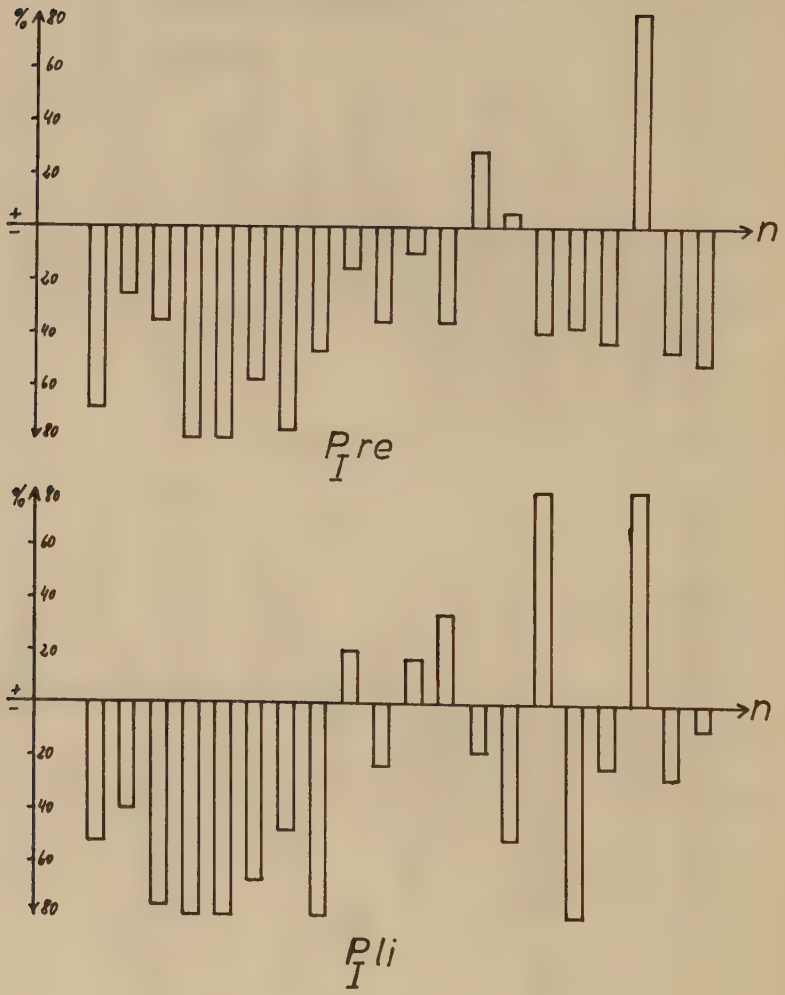
Alle Tabellen geben auf der Ordinate die Zu- bzw. Abnahme der Nystagmusqualitäten in Prozent des Leerwertes, auf der Abszisse die Zahl der Probanden an.



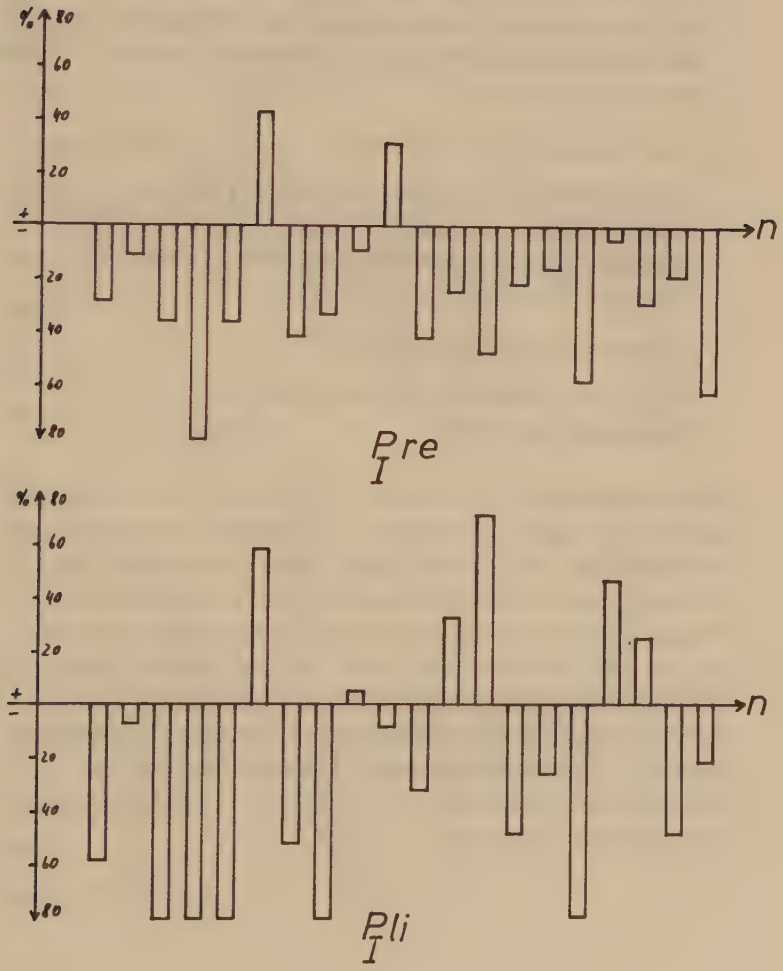
Chlordiazepoxid
Schlagzahl



Chlordiazepoxid
Gesamtamplitude



Chlordiazepoxid
max.Winkelgeschw.



Diazepam

1. Postrotatorischer Nystagmus I nach Rechtsdrehung

   Für Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximale Winkelgeschwindigkeit ergab sich hier eine Abnahme bei einer signifikanten Zahl von Versuchspersonen. Bei der Dauer wurde eine abnehmende Tendenz evident, ohne Signifikanz.

2. Postrotatorischer Nystagmus I nach Linksdrehung

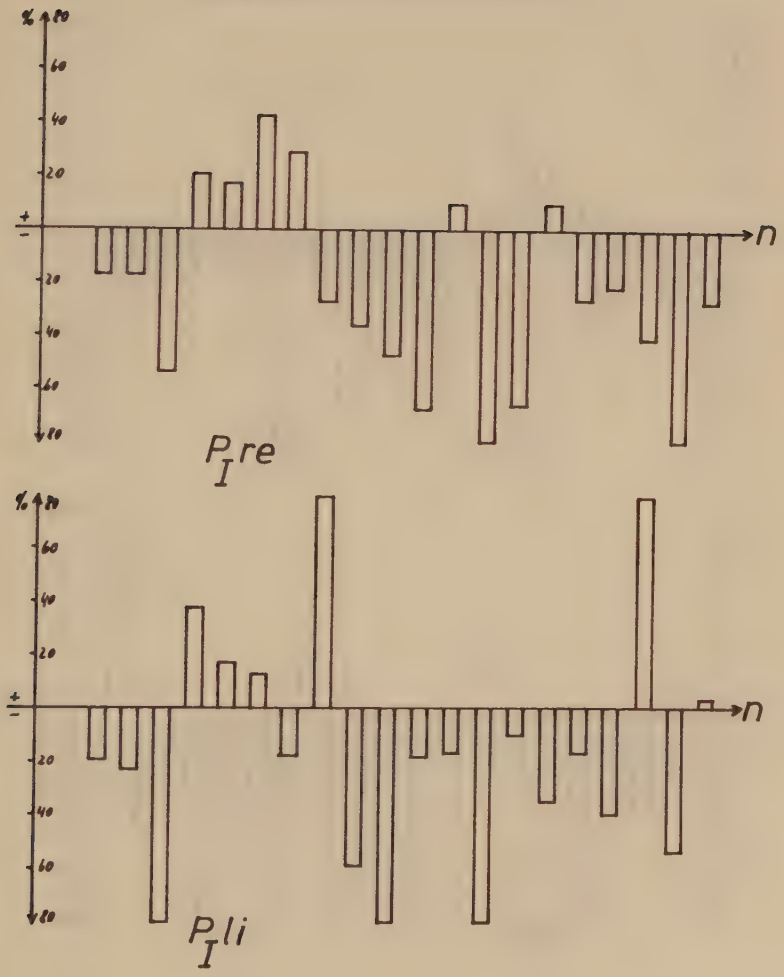
   Hier fanden sich dieselben Ergebnisse, das heißt, signifikante Abnahme bei Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximaler Winkelgeschwindigkeit, abnehmende Tendenz bei der Dauer.

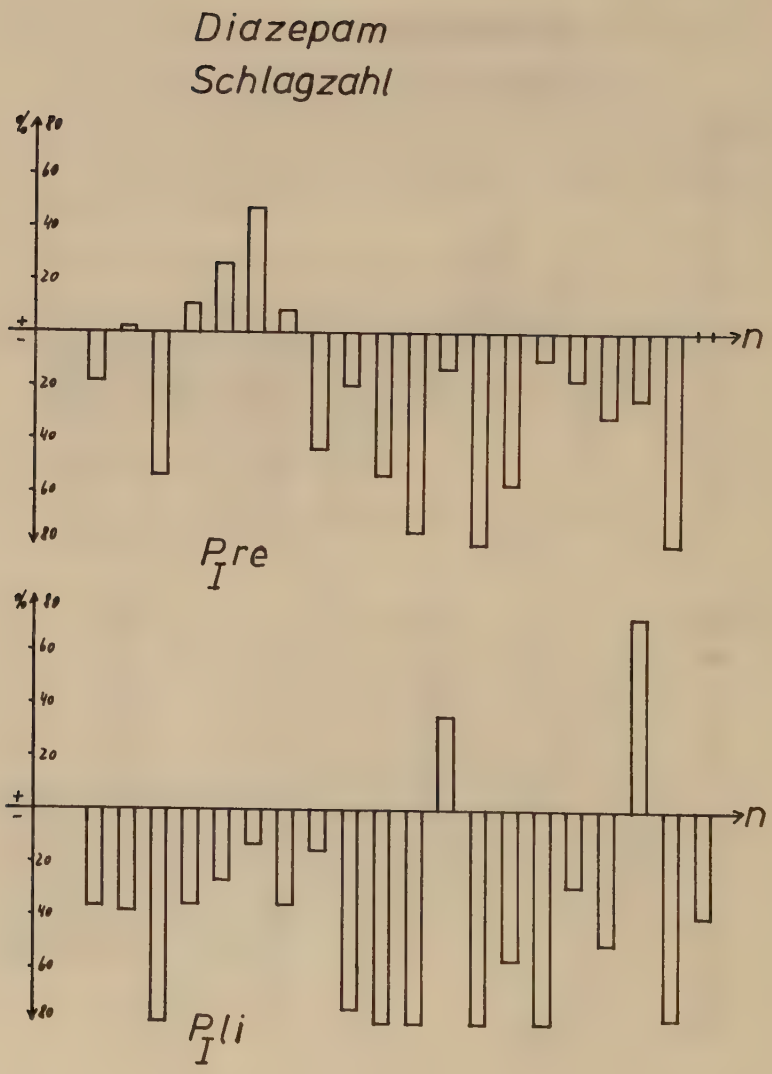
3. Optokinetischer Nystagmus

   Bei allen Versuchspersonen fand sich eine Dämpfung desselben.

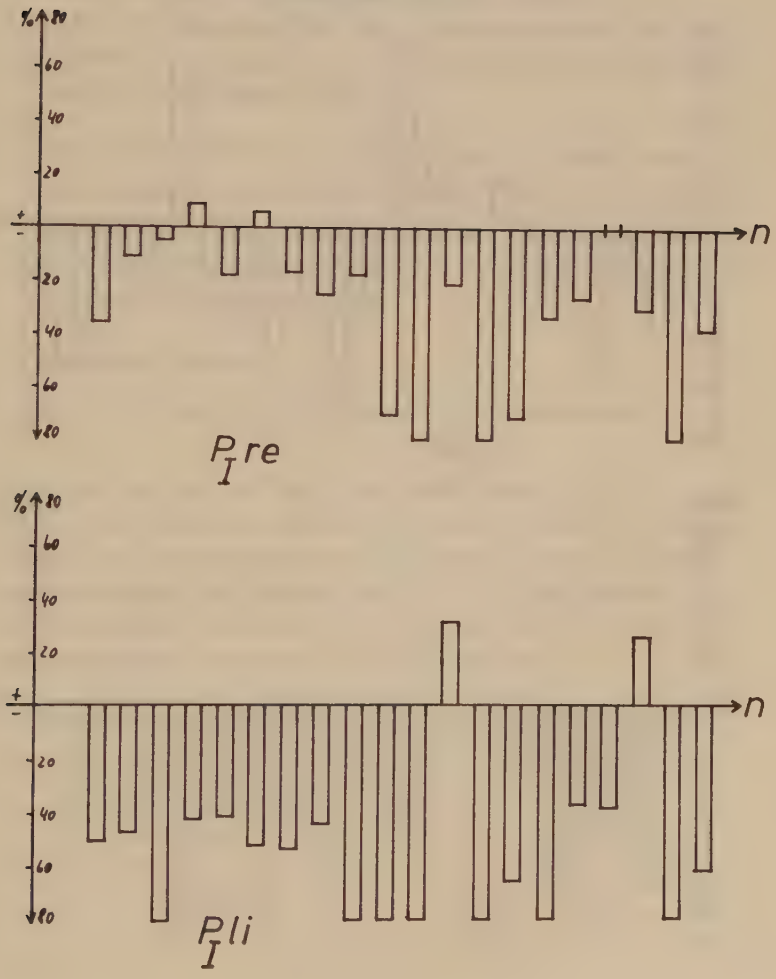
Alle Versuchspersonen hatten in der Nacht tiefer und fester als sonst geschlafen, sie waren aber auch noch während des ganzen Tages müde. Sämtliche Versuchspersonen äußerten Schwierigkeiten beim Verfolgen der Streifenmuster. Eine weibliche Versuchsperson war so ataktisch, dass sie von einer Hilfsperson beim Gehen unterstützt werden musste. Sie fühlte sich während dieses Tages unfähig, ihrer gewohnten Arbeit nachzugehen. Ähnliche Erlebnisse hatte diese Versuchsperson auch schon nach geringen Dosen Alkohol gehabt.

Diazepam
Dauer

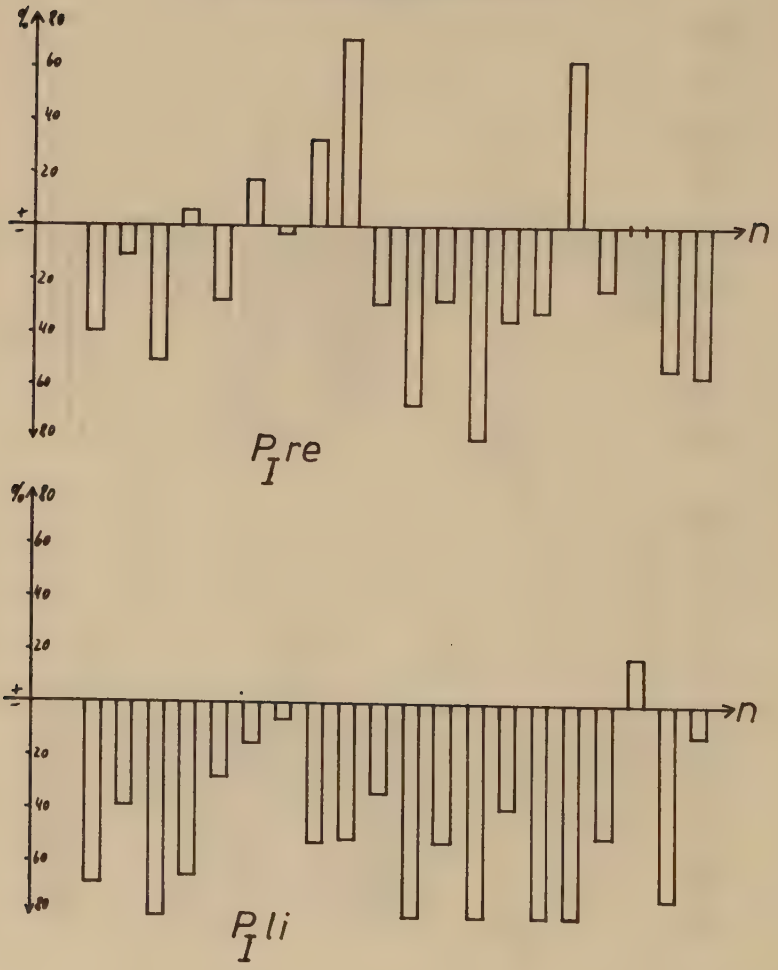



Diazepam
Schlagzahl
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
PIre
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
PIli

Diazepam
Gesamtamplitude



Diazepam
max. Winkelgeschw.



CHP-Barbiturat

1. Postrotatorischer Nystagmus I nach Rechtsdrehung

   Hier war für Gesamtamplitude und Schlagzahl die Zahl der Abnahmen bei den Versuchspersonen signifikant, Dauer und maximale Winkelgeschwindigkeit zeigten abnehmende Tendenz.

2. Postrotatorischer Nystagmus I nach Linksdrehung

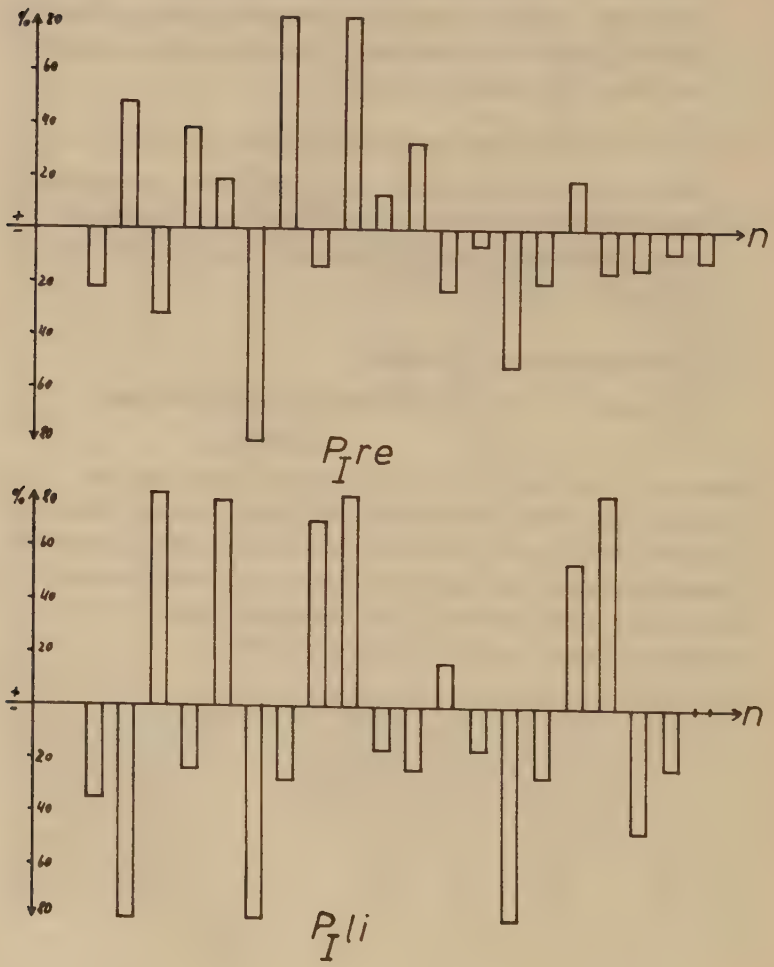
   Bei einer signifikanten Zahl von Versuchspersonen waren Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximale Winkelgeschwindigkeit verkürzt, die Tendenz für die Dauer war abnehmend.

3. Optokinetischer Nystagmus

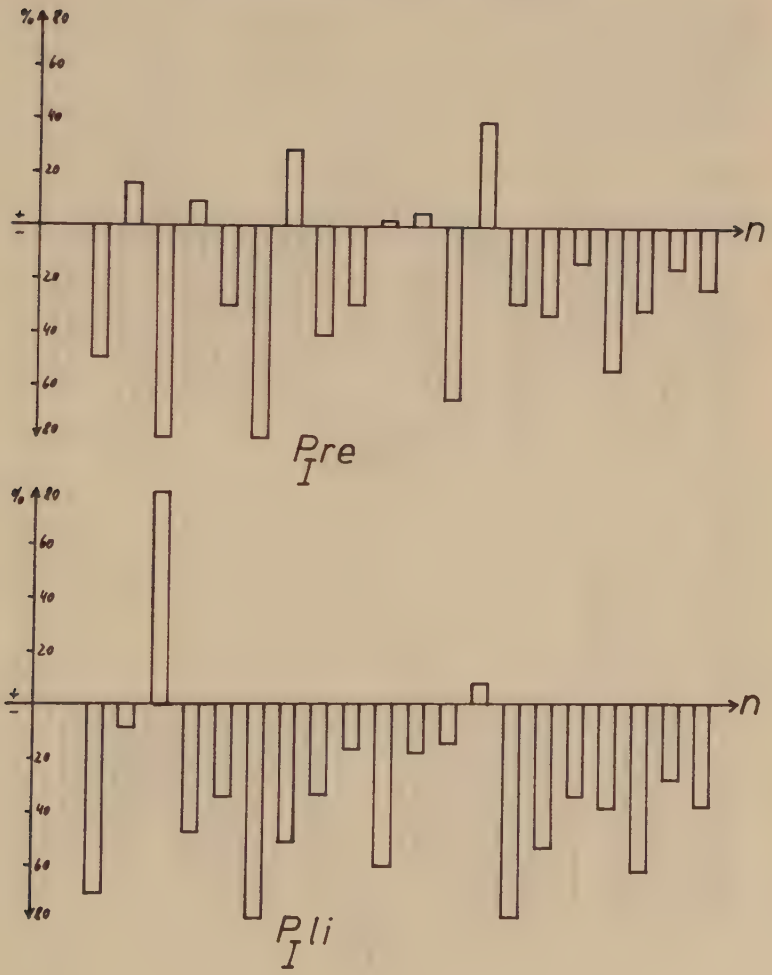
   Es fand sich hier geringgradige Abschwächung.

Mehr als die Hälfte der Versuchspersonen gab an, besser als sonst geschlafen zu haben. Einige klagten während des Tages noch über Müdigkeit. Eine männliche Versuchsperson war unkonzentriert und mißgestimmt. Er fühlte sich unfähig, die gewohnte Arbeit zu verrichten, ohne jedoch schlafen zu können.

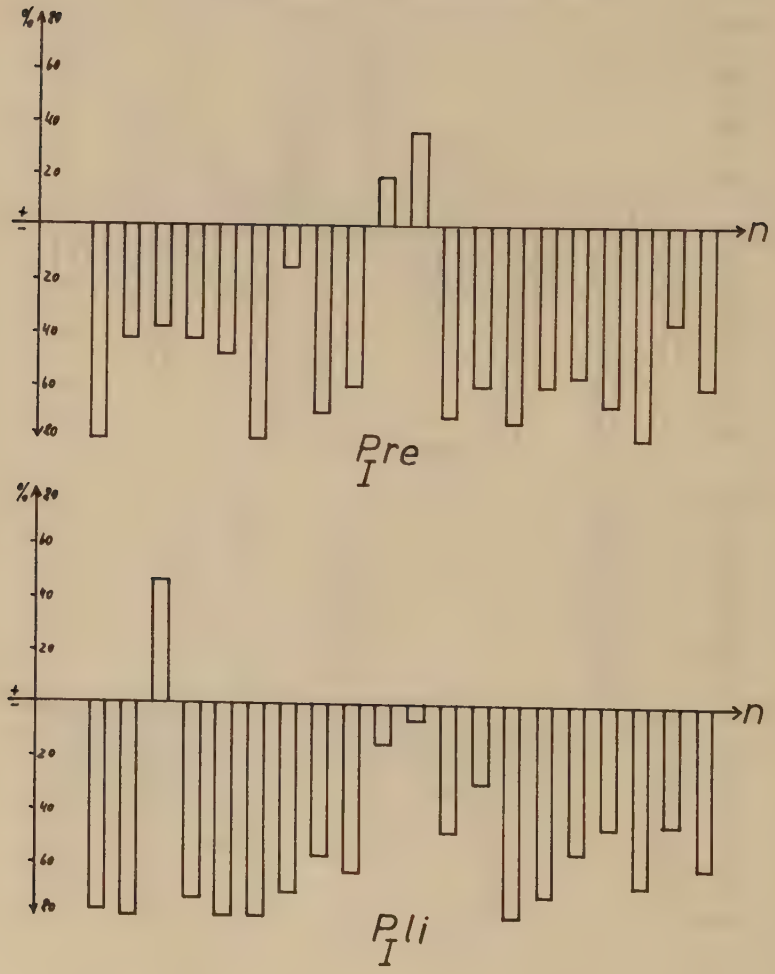
CHP-Barbiturat
Dauer



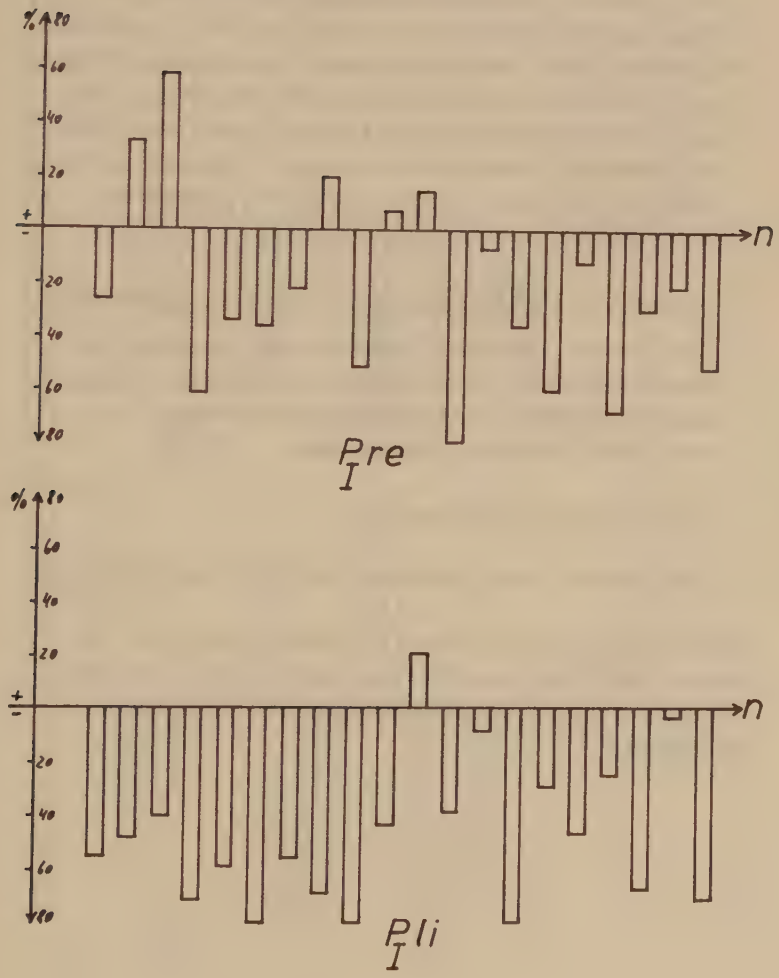
CHP-Barbiturat
Schlagzahl



CHP-Barbiturat
Gesamtamplitude



CHP-Barbiturat
max. Winkelgeschw.



DH-Ca

1. Postrotatorischer Nystagmus I nach Rechtsdrehung

   Für Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximale Winkelgeschwindigkeit war die Zahl der Versuchspersonen, bei denen sich eine Verringerung zeigte, signifikant zahlreich, wobei für Gesamtamplitude und Schlagzahl mit einer Abnahme aller Versuchspersonen das Ergebnis besonders eindeutig ausfiel. Auch für die Dauer ergab sich noch abnehmende Tendenz.

2. Postrotatorischer Nystagmus I nach Linksdrehung

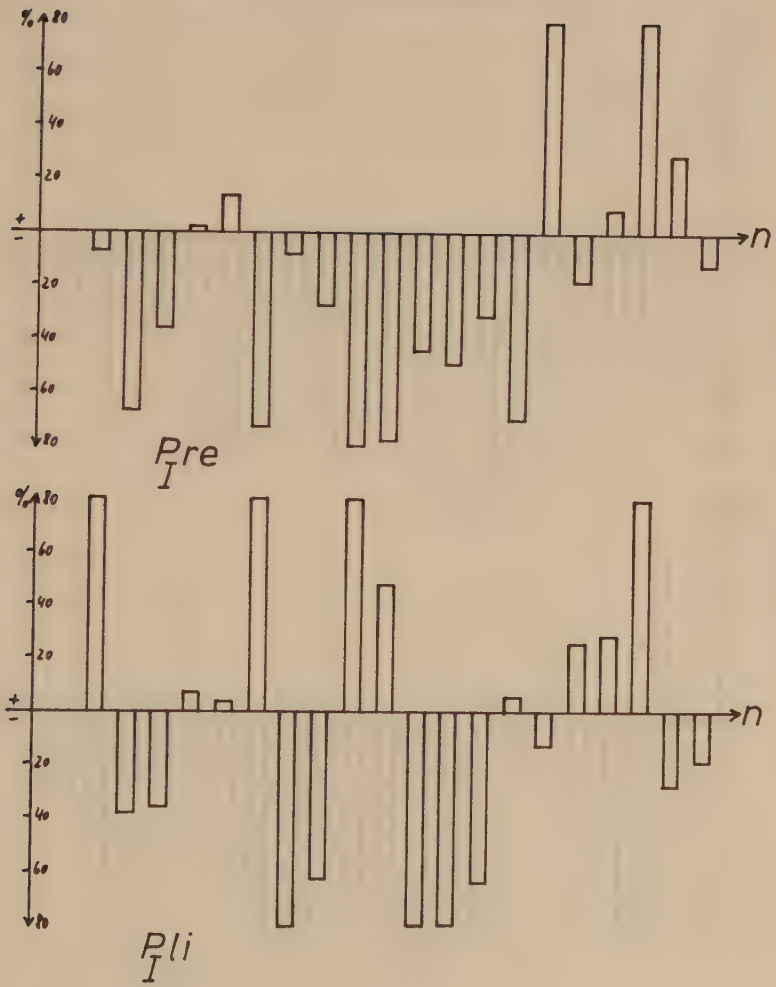
   Hier fanden sich mit signifikanter Abnahme für Gesamtamplitude, Schlagzahl und maximale Winkelgeschwindigkeit sowie abnehmender Tendenz bei der Dauer dieselben Ergebnisse.

3. Optokinetischer Nystagmus

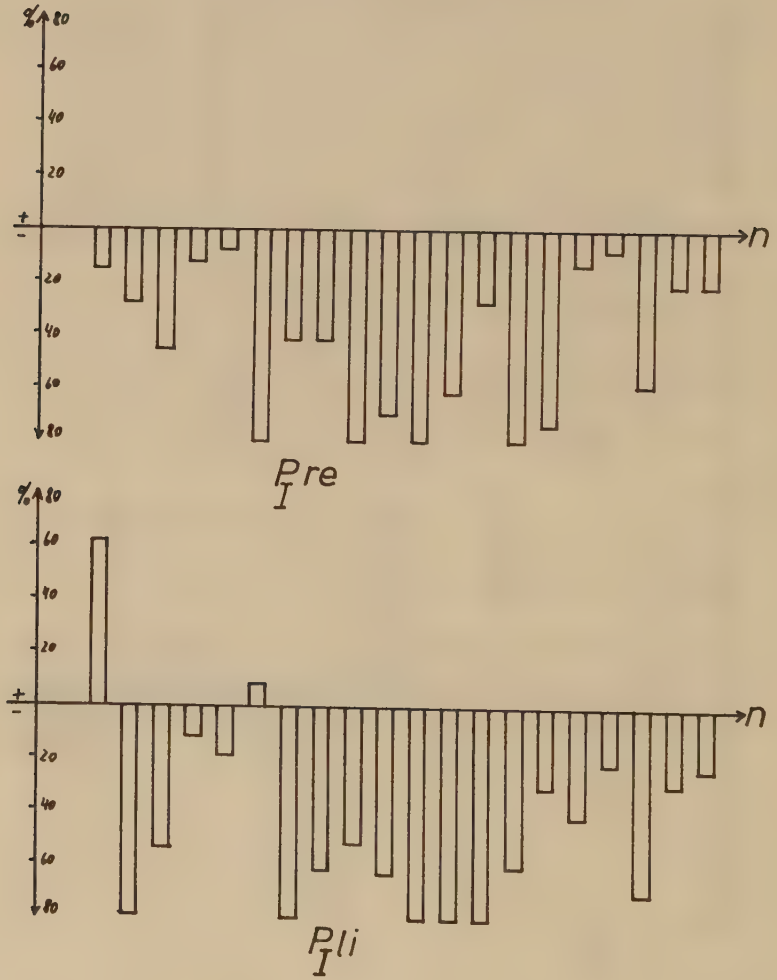
   Hier zeigte sich geringgradige Dämpfung desselben.

Bezüglich des subjektiven Befindens gab keine der Versuchspersonen eine Veränderung an. Alle konnten ohne Beeinträchtigung ihrem gewohnten Tagesablauf nachgehen.

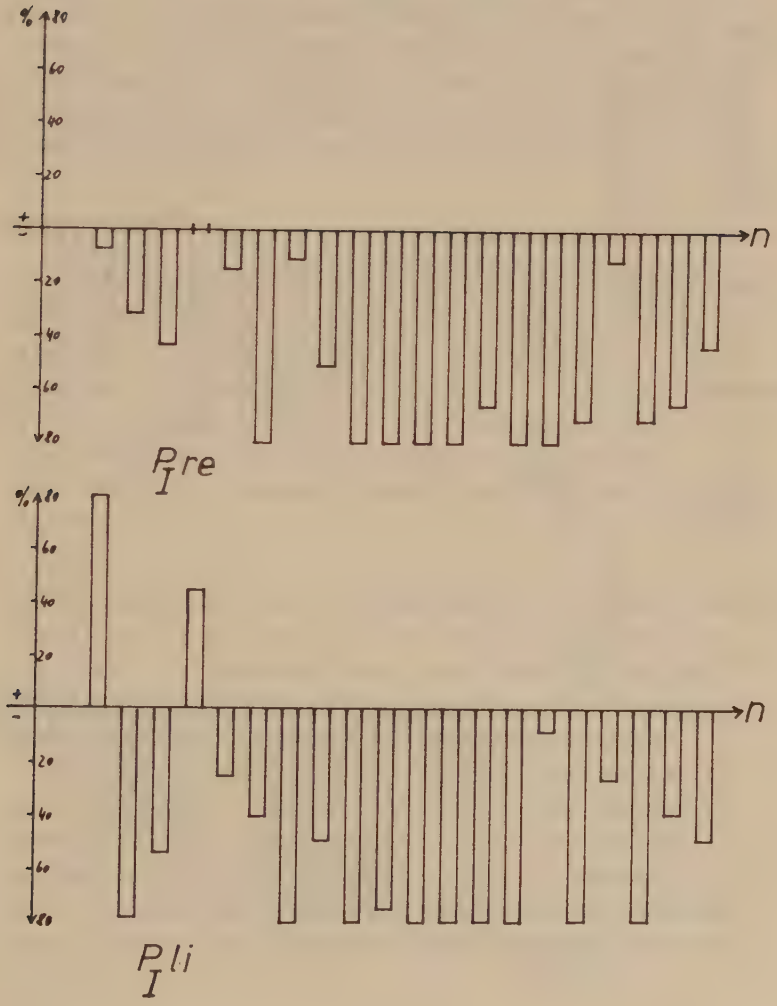
DH-Ca
Dauer



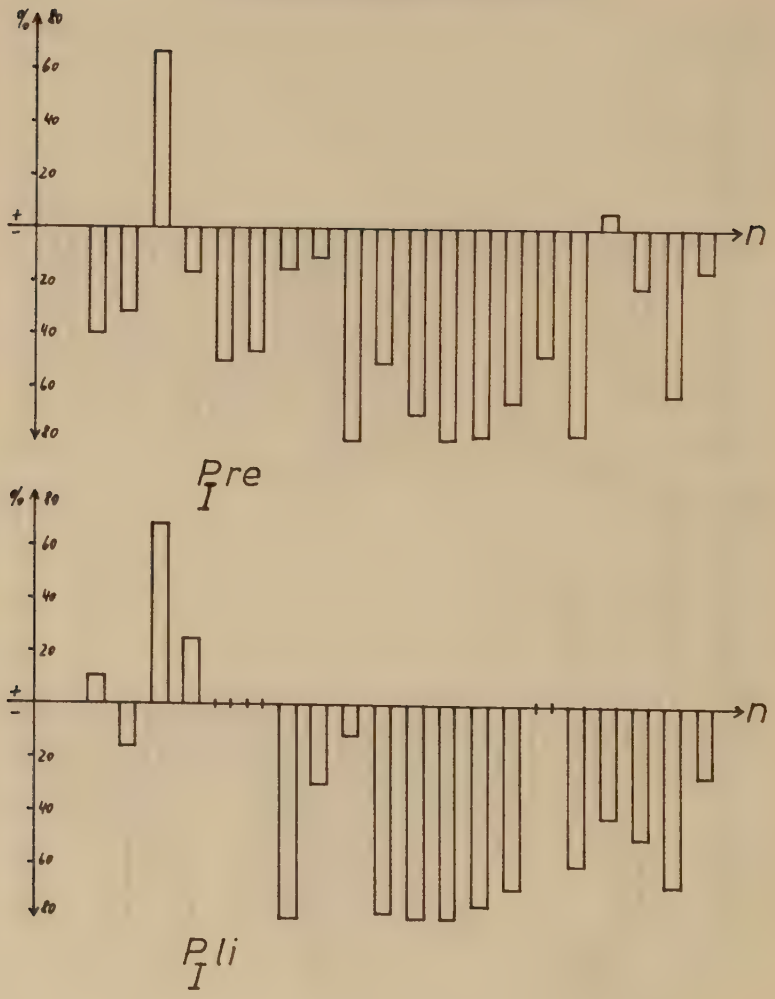
DH-Ca
Schlagzahl



DH-Ca
Gesamtamplitude



DH-Ca
max.Winkelgeschw.



Besprechung der Ergebnisse

Allen vier verwendeten Pharmaka ist eine gemeinsame Wirkung zu eigen, nämlich ihre Verwendbarkeit als Antikonvulsiva. In ihrem chemischen Aufbau unterscheiden sie sich jedoch wesentlich. Es sei daher einleitend kurz über ihre chemische Klassifizierung, Wirkung und Nebenwirkung sowie über ihren, meist noch hypothetischen, Angriffspunkt im ZNS referiert.

Chlordiazepoxid

Chlordiazepoxid wurde synthetisiert von STERNBACH, dem später zusammen mit REEDER auch die Synthese von Diazepam gelang. Wie Diazepam wird auch Chlordiazepoxid in die Gruppe der Tranquillantien eingereiht. Diese Verbindungen sollen dämpfend bei Angst- und Spannungszuständen wirken, sowie heftige Gemütsbewegungen ausgleichen, um so eine seelische Ausgeglichenheit (Ataraxia tēs psychēs) zu erzielen. Daher auch ihre Bezeichnung als Ataraktika (SCHMID).

Kennzeichnend für Chlordiazepoxid ist ein hoher Zähmungseffekt bei Tieren, was auf den Menschen übertragen der oben beschriebenen Angst- und Spannungslösung entspricht (HEISE and BOFF). Der Sicherheitsspielraum einer weit unter der Ataxie hervorrufenden Dosis, sowie das Fehlen eines hypnotischen Effektes nach hohen Dosen bei gleicher Wirkung als Muskelrelaxans (LOWELL) und Antikonvulsivum ist das bedeutungsvolle Unterscheidungsmerkmal zu pharmakologischen Konkurrenten wie Meprobamat, Chlorpromazin oder Phenobarbital (RANDALL, RANDALL et al., SCHALLEK et al.).

Chlordiazepoxid wird sofort absorbiert, im Blutspiegel beträgt die Halbwertszeit zweieinhalb Tage (SCHWARTZ). Nebenwirkungen auf Blutdruck, Körpertemperatur oder autonomes Nervensystem treten nicht auf, Ataxie und Benommenheit sind Folge hoher Überdosierung (RANDALL, SCHALLEK et al.). Der Wirkungsort im ZNS ist noch nicht sicher bestimmt (WINFIELD, AIVAZIAN). SCHMID und SCHALLEK vermuten, dass Chlordiazepoxid seine hemmende Wirkung auf das limbische System ausübt. Dies könnte auch die angstlösende Wirkung von Chlordiazepoxid erklären, da das limbische System und teilweise die Corpora amygdalae mit Gemütsantworten in Verbindung gebracht werden. SCHALLEK fand, dass Chlordiazepoxid seine aktivitätsmindernde Wirkung auf das limbische System schon bei geringerer Dosis als auf die Formatio reticularis entfaltet. KESHINER und LLOYD-SMITH fanden im Tierversuch eine Stimulierung des Appetits, was ebenfalls auf Angriffspunkte im Hypothalamus hinweist.

Diazepam

Diazepam wie Chlordiazepoxid ein Tranquillans der 1,4-Benzodiazepinklasse zeigt gleiche Verträglichkeit sowohl beim Menschen als auch beim Tier. Seine Wirkung ist jedoch weit stärker bei gleicher Dosierung und niedrigerer Toxizität. Diazepam wirkt fünfmal so stark wie Chlordiazepoxid als Tranquilizer und Muskelrelaxans, zehnmal so stark wie ein übliches Antikonvulsivum (RANDALL et al., SWINYARD, FELDMANN, BARSA et al., SVENSON).
Als Nebenwirkungen sind Ataxie, Benommenheit und Vergesslichkeit beschrieben (DI FRANCESCO). Bei Hunden führten hohe kumulierende Dosen zu geringem Blutdruckabfall und Reduzierung des Herzschlages, wobei die Atmung in normalen Grenzen blieb.

Die Literatur über den Wirkungsort im ZNS ist wie bei Chlordiazepoxid noch uneinheitlich und ungeklärt. HIMWICH et al. fanden bei der Untersuchung von Medikamentenwirkung auf das limbische System bei Ratten und Kaninchen eine unterdrückende Wirkung auf die Corpora amygdalae, aber stimulierende auf den Hippocampus. RANDALL fand, dass beide Gebiete bei Katzen schon bei niedrigerer Dosierung von Diazepam unterdrückt werden. Nach PODIWINSKY entfaltet Diazepam in niederen Dosen seine Wirkung auf das limbische System, während bei sehr hohen Dosen auch die Rinde beeinflußt wird. Die Muskelentspannung wird auf Hemmung spinaler Reflexe zurückgeführt, daher erfolgt sie auch ohne wesentliche Störung der Koordination. Die Hauptunterschiedsmerkmale zu Chlordiazepoxid lassen sich nach PODIWINSKY in zwei Punkten zusammenfassen und zwar einerseits in der Erfassung "tiefer liegender psychischer Strukturen", und andererseits in einem ausgeprägten muskelrelaxierenden Effekt.

CHP-Barbiturat

CHP-Barbiturat ist hervorgegangen aus dem Versuch, die antikonvulsive Wirkung der Phenyläthylbarbitursäure zu steigern bei gleichzeitiger Dämpfung der hypnotischen Nebenwirkungen (CANGER und WAHL). Es ist das Salz der zentral hemmenden Phenyläthylbarbitursäure (60%) mit einer zentral erregenden Substanz (CHP).
Kennzeichnend ist seine schnelle Wirkung trotz anfänglich niedriger Phenobarbitalspiegel im Blut, was auf eine raschere Aufnahme im Hirngewebe zurückgeführt wird (HAAS). Nebenwirkungen treten in Form von Müdigkeit, initialen Gewichtsverlusten und Gereiztheit auf, welch letztere als Folge medikamentöser Unterdrückung von Anfällen gedeutet wird. Keine nachteiligen Wirkungen

sind dagegen auf das Herz- und Kreislaufsystem bekannt, auch zeichnet sich CHP-Barbiturat durch breites Wirkungsspektrum bei geringer Toxizität aus (PENIN, BECKER, HEUBECK, SCHIEFER et al.).

Bezüglich der Wirkung auf das ZNS ergibt sich folgendes: SCHÜTZ und CASPERS entdeckten bei Ratten das Auftreten von typischen Krampfentladungen nach geringen Phenobarbitaldosen, GANGLOFF und MONNIER fanden eine Sensibilisierung der Cortex für elektrische Reize. Nach DOMINO bleibt dieses Phänomen einer gesteigerten Erregbarkeit auf die Bezirke von Cortex und Thalamus beschränkt. Nach seiner Auffassung beruht dies auf einem "release-phenomenon", hervorgerufen durch eine Lähmung des ascendierend-reticulären Systems. Der Zusatz eines Weckamins bewirkt, dass die im ascendierend-reticulären System eventuell auftretende sedierende Wirkung eines Barbiturates abgefangen und dadurch der Abstand in der Ansprechbarkeit von Cortex und tiefer gelegenen Zentren vergrössert wird. Andererseits wird aber auch ein Mechanismus ausgelöst, der aktiv den Aufbau und die Ausbreitung von Hemmungsfeldern im ZNS fördert oder die vorhandenen Hemmungsapparate in ihrer Aktivität steigert (HAAS, ASTON et al.).

DH-Ca

DH-Ca ist das Calciumsalz des 5,5 Diphenylhydantoin und wurde 1938 von MERRITT und PUTNAM als Antikonvulsivum entdeckt. Es ist seiner Konstitution nach den Barbitursäurederivaten analog, leitet sich aber vom Glykol-statt wie diese von Malonyl-Harnstoff ab. Diphenylhydantoin wird bei nur langsamer oraler Resorption sehr rasch ausgeschieden, es ist also

kontinuierliche Behandlung notwendig (DILL et al.). Besonders hervorgehoben wird die deutliche Besserung des seelischen Befindens, sowie die Steigerung des Konzentrationsvermögens und der Merkfähigkeit. Dies könnte nach JANZ auf einer gewissen Weckwirkung der Hydantoine beruhen, sodass Diphenylhydantoin ein Analogon zum Kombinationspräparat CHP-Barbiturat wäre.

Die bekannteste Nebenwirkung ist die durch aktive Sekretion von Diphenylhydantoin in den Speicheldrüsen hervorgerufene Gingivahypertrophie. Nach LENNOX soll sie jedoch durch eifrige Zahnfleischmassage verhindert werden können. Ferner werden noch Schwindel, Doppeltsehen, Nystagmus, sowie gastrointestinale Störungen und Blutbildveränderungen beschrieben. Sie treten jedoch erst nach längerer Einnahme auf.

Die Barbiturate wirken als Hirnstammnarkotika in erster Linie hypnotisch, wodurch eine "Dauernarkose" optimalen Therapieerfolg bei Epilepsie vortäuschen kann. Gleichzeitig wird vermutet, dass Barbiturate eine funktionelle Schädigung im Hirnstamm setzen und damit den Abbau der epileptischen Persönlichkeit bewirken (WEINLAND).

Die Wirkungsweise von Diphenylhydantoin scheint nach Arbeiten von GRUBER, HAURY und DRAKE sich von den Barbituraten völlig zu unterscheiden. Sie fanden selbst bei höchsten Dosen keine narkotische Wirkung. Bei toxischen Dosen im Tierversuch ergaben sich vielmehr Erscheinungen, die an Reizerscheinungen des Hirnstammes erinnerten. Bei Kokain- und Strychnin-Krämpfen ist Diphenylhydantoin unwirksam. Dies deutet darauf hin, dass Diphenylhydantoin die Reizschwelle der Rinde erhöht und dadurch die Anfallsbereitschaft

senkt. Nach JANZ ist damit gleichzeitig eine Umstimmung im vegetativen System durch allergische Reaktionen verbunden und er schreibt daher der Behandlung mit Diphenylhydantoin den Charakter einer Reizkörpertherapie zu.

Über die biochemische Wirkung von Barbituraten und Diphenylhydantoin wissen wir ebenfalls nur hypothetisches (TOWER). Die Barbiturate greifen danach direkt in die Stoffwechselvorgänge in den Mitochondrien der Ganglienzellen ein. Es wird dadurch die Bildung von energiereichem Phosphat im Krebszyklus gestört. Voraussetzung für diese Vorgänge ist eine ausreichende Konzentration des Präparates in der Ganglienzelle, was eine gute Lipoidlöslichkeit zur Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke erfordert. Das Diphenylhydantoin greift direkt an der Zellmembran an, wo es zu einer Permeabilitätsverminderung führt. Dadurch entsteht eine Hyperpolarisation, was gleichbedeutend mit einer Stabilisierung des Membranpotentiales ist. Nach TOWER scheint die Mehrzahl der Antikonvulsiva hauptsächlich durch ihren Einfluss auf die normalen Neurone zu wirken, um eine Ausbreitung des Anfalles oder eine Generalisierung desselben zu verhindern. Die Antikonvulsiva greifen demnach also nicht an bestimmten, anatomisch definierten Bezirken des Gehirns an, sondern sie greifen direkt in das chemische Geschehen im ganzen ZNS ein.
Wie nun aus den oben angeführten Tabellen ersichtlich, lässt sich für alle vier Medikamente feststellen, dass auf einmalige, geringe Dosis derselben eine Abnahme der eingangs erwähnten Nystagmuswerte bei einer in der Mehrzahl der Fälle signifikanten Anzahl von Versuchspersonen feststellbar ist. Gleichzeitig

ergibt sich, wieder für alle vier Pharmaka, dass der optokinetische Nystagmus, wenn auch sehr gering, so doch gehemmt wird. Die Hemmung ist dabei bei den beiden Ataraktika stärker als bei den beiden Antikonvulsiva, und bei den Ataraktika überwiegt Diazepam über Chlordiazepoxid.

Auch der klinisch so hervorgehobene ausgeprägte muskelrelaxierende Effekt von Diazepam kommt in diesen Dosen nicht zum Tragen, wenn man von der einen weiblichen Versuchsperson absieht, die unter starken ataktischen Erscheinungen nach Diazepam litt.

Eine Dämpfung des optisch-vestibulären Systems lässt sich also nicht nur durch die spezifisch antipsychotisch wirksamen Ataraktika, sondern auch durch die zentral wirksamen, psychotisch jedoch unwirksamen Antiepileptika hervorrufen. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Versuche mit zentral wirksamen Mitteln.

So ergab sich nach Gabe des Antiemetikums Vomex A ebenfalls eine Dämpfung (BOENNINGHAUS), während das psychoanaleptisch wirksame Coffein zu einer Steigerung des experimentell hervorgerufenen Nystagmus führte (ZIELINSKI). Generell konnte jedoch aufgrund der bisher durchgeführten und publizierten Versuche über zentral wirksame Mittel noch nichts gesagt werden. In Tierversuchen beobachteten beispielsweise BERGSTRÖM und KOCH nach Chlorpromazin eine Steigerung des experimentell ausgelösten Nystagmus, während BALACEANU-STOLNICI und RAICIULESCU im Tierversuch, sowie WALDECKER, aber auch BEICKERT und WÜST bei Verabreichung an menschliche Versuchspersonen eine Hemmung desselben erzielten. DIEDERICH und BRANDAU beschrieben nach Verabreichung von Luminal und Evipan verstärkte Nystagmusqualitäten. SOYKA, der ebenfalls zentral wirksame

Medikamente elektronystagmographisch untersuchte, fand bei Gaben von Evipan und Somnifen eine Verminderung des Nystagmus. Gleiches beobachtete er nach Einnahme von Dimenhydrinat und Bulbokapnin, sowie nach psychotrop wirksamen Pharmaka wie Amitriptylin, Imipramin, sowie wiederum bei Neuroleptika der Phenothiazin-und Butyrophenonreihe. Nach Gabe der Ataraktika Chlordiazepoxid und Diazepam blieb bei seinen Versuchspersonen das optisch vestibuläre System jedoch unbeeinflusst. Die von SOYKA, mit Ausnahme von Neuroleptika, festgestellte Kongruenz zwischen subjektiver Müdigkeit und objektiver Nystagmusdämpfung wurde hier nur bei Diazepam und bei CHP-Barbiturat teilweise beobachtet. Für Chlordiazepoxid und DH-Ca traf dies nicht zu.
Es scheint also, dass die in dieser Arbeit verwendeten Pharmaka, unabhängig davon, wo sie im ZNS angreifen, doch eine gemeinsame Wirkung haben, nämlich eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Vestibularapparates im Stammhirn. Diese Dämpfung des optisch-vestibulären Systems teilt sich dem Betreffenden aber nicht in jedem Falle subjektiv mit. Einzig bei Diazepam äußerten alle Versuchspersonen Müdigkeit. Dies stimmt auch mit dem EEG-Befund überein, der unter denselben Bedingungen erhoben wurde. Hier fand sich ebenfalls nur bei Diazepam eine eindeutige Abnahme des Vigilanzgrades (HUBER). Es scheint also, dass Diazepam die Weckwirkung der Formatio reticularis auf die Grosshirnrinde zu hemmen vermag.
Untersuchungen über die Auswirkungen von Alkohol auf das ENG brachten Ergebnisse, die denen nach Verabreichung der hier verwendeten Medikamente entsprachen (EY, FORSTER, HEIFER). Vielleicht erklärt sich hieraus die addierende Wirkung von Alkohol und zentral

dämpfenden Medikamenten, deren Gefährlichkeit insbesonders im Straßenverkehr ja bekannt ist.
Es ergibt sich aber auch, dass schon die Einnahme eines dieser Pharmaka allein genügt, um durch Dämpfung des optisch-vestibulären Systems die Sicherheit im Alltag zu gefährden. Dies gilt natürlich nicht nur für den Straßenverkehr, sondern auch für jede andere Situation, wo gesteigertes Reaktionsvermögen benötigt wird. Besonders gefährlich dabei erscheint, dass diese objektiven Mängel dem Betreffenden subjektiv nicht in jedem Falle bewußt werden.

Zusammenfassung

Es wird ein akuter Versuch mit vier zentral wirksamen Medikamenten beschrieben, die alle als Antikonvulsiva eingesetzt werden können. Chlordiazepoxid und Diazepam, beides Ataraktika, werden dabei als Additiva, CHP-Barbiturat und DH-Ca als eigentliche Therapeutika bei der Antikonvulsiv-Therapie verwendet. Die Untersuchungen erfolgten mit Hilfe des ENG, es sind also Aussagen über eine Beeinflussung des optisch-vestibulären Systems und damit des Hirnstammes möglich. Gleichzeitig wird auf eine Parallel-Arbeit von HUBER, J. verwiesen, wo das Thema elektroenzephalographisch untersucht wurde. In Beantwortung der anfangs gestellten Fragen ergibt sich folgendes:

1. Bei allen vier verwendeten Pharmaka zeigt sich eine Dämpfung des ENG bei einer meist signifikanten Mehrzahl der Versuchspersonen.

2. Nur bei Diazepam ergab sich eine eindeutige Beeinflussung auch des subjektiven Befindens aller Versuchspersonen, während die anderen Pharmaka, wenn überhaupt, nur in einzelnen Fällen Veränderungen verursachten.

3. Beide Medikamentengruppen erzielten objektiv weitgehend gleichartige Ergebnisse, was auch für die Medikamente der Gruppen untereinander gilt. Lediglich in Bezug auf subjektive Veränderungen zeigten bei den Additiva die Versuchspersonen nach Diazepam Dämpfungserscheinungen, die nach Chlordiazepoxid nicht auftraten. Bei den eigentlichen Therapeutika fühlten sich

die Probanden weitgehend unbeeinflußt, wobei sie sich bei CHP-Barbiturat müde und bei DH-Ca eher wacher fühlten. Es besteht also keine Kongruenz zwischen objektivem und subjektivem Befund in jedem Falle. Dies empfiehlt besondere Vorsicht nach Einnahme obiger Medikamente.

Tabellenanhang

Die folgenden Tabellen geben die Absolutwerte der Nystagmusausschläge wieder.

Chlordiazepoxid									
n		Dauer		Gesamt-amplitude		Schlagzahl		maximale Winkel-geschw.	
		$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li
1	Leerwert	61	37	792	468	103	77	78	86
	Vollwert	63	41	252	226	46	47	56	36
2	Leerwert	62	57	1478	1222	113	84	90	73
	Vollwert	57	46	1108	672	93	70	80	68
3	Leerwert	26	32	426	106	56	20	62	17
	Vollwert	49	12	274	25	46	6	27	3
4	Leerwert	32	12	396	134	39	16	52	58
	Vollwert	5	0	12	0	3	0	6	0
5	Leerwert	40	41	222	148	40	34	22	40
	Vollwert	25	16	40	34	9	6	14	6
6	Leerwert	29	27	204	196	35	34	30	34
	Vollwert	23	22	86	74	15	12	43	36
7	Leerwert	39	38	290	166	45	29	56	27
	Vollwert	19	30	68	86	13	15	33	13
8	Leerwert	26	12	169	100	43	18	27	22
	Vollwert	42	0	90	0	20	0	18	0
9	Leerwert	42	36	1042	596	57	43	90	76
	Vollwert	43	52	871	718	60	53	82	80
10	Leerwert	21	21	424	204	46	24	32	25
	Vollwert	44	21	270	158	34	22	33	27
11	Leerwert	27	51	556	538	41	52	83	62
	Vollwert	39	46	502	632	49	53	48	60
12	Leerwert	57	43	946	404	68	47	51	24
	Vollwert	42	55	604	540	59	67	38	32
13	Leerwert	43	29	276	206	31	20	58	14
	Vollwert	36	68	356	244	51	31	30	24
14	Leerwert	17	25	166	336	14	23	23	50
	Vollwert	36	25	175	166	19	14	18	26
15	Leerwert	64	15	1226	154	80	18	86	62
	Vollwert	48	44	734	376	66	38	72	46
16	Leerwert	32	21	224	146	46	21	66	31
	Vollwert	54	4	139	13	19	2	28	2
17	Leerwert	45	39	412	440	37	33	42	30
	Vollwert	35	40	234	326	23	37	40	44
18	Leerwert	28	42	292	402	31	51	56	32
	Vollwert	37	47	540	740	58	85	40	40
19	Leerwert	39	44	600	618	43	52	53	68
	Vollwert	27	45	321	448	32	51	43	35
20	Leerwert	45	35	678	588	63	61	80	45
	Vollwert	33	110	328	538	49	80	30	35

Diazepam									
n		Dauer		Gesamt-amplitude		Schlagzahl		maximale Winkel-geschw.	
		$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li
1	Leerwert	47	43	506	546	54	57	50	48
	Vollwert	39	35	322	272	44	36	30	15
2	Leerwert	23	26	354	374	49	46	62	74
	Vollwert	19	20	314	200	50	28	55	45
3	Leerwert	30	49	268	580	26	49	54	74
	Vollwert	14	0	254	0	12	0	27	0
4	Leerwert	19	26	202	217	28	33	68	52
	Vollwert	23	27	221	126	31	21	72	18
5	Leerwert	40	23	354	234	43	33	36	36
	Vollwert	47	27	291	138	54	24	26	26
6	Leerwert	44	31	744	322	76	46	56	26
	Vollwert	63	35	792	156	112	40	66	22
7	Leerwert	38	27	796	379	64	36	82	68
	Vollwert	49	22	660	180	69	23	80	66
8	Leerwert	22	29	233	500	36	53	21	50
	Vollwert	16	68	174	224	20	45	28	24
9	Leerwert	47	22	534	196	64	32	42	68
	Vollwert	30	9	438	38	51	8	45	33
10	Leerwert	38	28	700	558	70	61	58	58
	Vollwert	20	3	208	30	32	6	41	38
11	Leerwert	21	116	206	475	20	79	24	46
	Vollwert	7	95	24	12	5	4	8	8
12	Leerwert	41	36	482	219	56	25	50	69
	Vollwert	45	30	382	226	48	34	36	29
13	Leerwert	34	31	342	212	36	21	35	32
	Vollwert	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Leerwert	38	20	568	250	44	32	68	59
	Vollwert	13	12	160	86	19	14	44	36
15	Leerwert	30	43	262	299	50	66	28	70
	Vollwert	33	28	172	40	45	11	19	8
16	Leerwert	39	36	452	220	68	54	48	24
	Vollwert	29	30	330	138	55	39	78	22
17	Leerwert	27	10	233	80	37	14	45	44
	Vollwert	21	6	233	50	25	7	34	22
18	Leerwert	39	15	394	127	63	22	42	22
	Vollwert	23	31	270	160	47	39	42	26
19	Leerwert	22	13	233	196	31	27	36	45
	Vollwert	4	6	30	31	6	6	17	12
20	Leerwert	45	35	678	588	63	61	80	45
	Vollwert	33	36	412	224	63	37	35	40

CHP-B a r b i t u r a t

n		Dauer		Gesamt-amplitude		Schlagzahl		maximale Winkel-geschw.	
		$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li
1	Leerwert	45	26	414	118	74	28	31	31
	Vollwert	10	9	140	26	37	8	23	14
2	Leerwert	21	116	206	475	20	79	24	46
	Vollwert	31	11	120	41	23	9	16	24
3	Leerwert	63	6	526	72	80	11	34	20
	Vollwert	43	30	326	106	43	21	36	12
4	Leerwert	26	38	270	700	23	48	56	62
	Vollwert	36	29	156	188	25	25	22	18
5	Leerwert	42	36	1042	596	57	43	90	76
	Vollwert	50	64	536	33	40	28	69	31
6	Leerwert	39	15	394	127	63	22	42	22
	Vollwert	2	0	20	0	5	0	27	0
7	Leerwert	17	25	166	336	14	23	23	50
	Vollwert	33	18	141	96	18	11	18	22
8	Leerwert	51	23	516	244	46	32	35	32
	Vollwert	44	39	156	104	27	21	42	10
9	Leerwert	64	15	1226	154	80	18	86	62
	Vollwert	70	30	490	57	56	15	42	12
10	Leerwert	30	43	262	299	50	66	28	70
	Vollwert	34	36	312	255	51	62	30	40
11	Leerwert	36	57	504	560	83	83	52	48
	Vollwert	48	44	684	528	87	68	44	58
12	Leerwert	47	18	348	140	51	20	29	32
	Vollwert	38	21	78	73	18	17	6	20
13	Leerwert	274	198	58	44	15	32	29	24
	Vollwert	116	166	24	31	21	35	27	22
14	Leerwert	39	44	600	618	43	52	53	68
	Vollwert	37	4	156	15	31	4	34	12
15	Leerwert	45	35	678	588	63	61	80	45
	Vollwert	36	26	270	168	61	28	32	32
16	Leerwert	32	21	346	216	38	29	34	38
	Vollwert	38	33	150	96	33	19	30	20
17	Leerwert	45	16	578	287	74	43	44	40
	Vollwert	38	37	196	155	34	26	14	30
18	Leerwert	46	39	562	313	68	51	54	38
	Vollwert	39	21	234	99	47	19	38	12
19	Leerwert	65	54	674	512	103	86	43	35
	Vollwert	60	42	430	282	87	62	34	34
20	Leerwert	38	20	568	250	44	32	68	59
	Vollwert	34	20	229	97	34	20	33	17

DH-C a

n		Dauer		Gesamt-amplitude		Schlagzahl		maximale Winkel-geschw.	
		$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li	$P_I$re	$P_I$li
1	Leerwert	58	26	188	60	48	19	30	18
	Vollwert	54	56	174	124	40	31	18	20
2	Leerwert	45	26	414	118	74	28	31	31
	Vollwert	42	16	282	26	53	6	30	26
3	Leerwert	39	25	362	155	70	35	30	25
	Vollwert	25	16	208	72	38	16	50	42
4	Leerwert	52	42	534	212	98	90	46	40
	Vollwert	53	45	532	308	85	79	38	50
5	Leerwert	28	28	170	226	37	36	40	33
	Vollwert	32	29	145	170	34	29	20	30
6	Leerwert	63	6	526	72	80	11	34	20
	Vollwert	17	17	46	43	11	12	18	20
7	Leerwert	26	12	169	100	43	18	27	22
	Vollwert	24	0	142	0	25	0	23	0
8	Leerwert	44	24	442	200	48	26	56	37
	Vollwert	32	9	216	102	28	10	50	26
9	Leerwert	17	25	166	336	14	23	23	50
10	Vollwert	0	92	0	56	0	11	0	44
10	Leerwert	51	23	516	244	46	32	35	32
	Vollwert	11	34	50	61	14	12	17	7
11	Leerwert	64	15	1226	154	80	18	86	62
	Vollwert	34	0	75	0	14	0	26	0
12	Leerwert	45	39	412	440	37	37	42	30
	Vollwert	23	4	52	11	14	5	6	6
13	Leerwert	39	36	452	220	68	54	48	24
	Vollwert	27	13	154	17	49	6	10	6
14	Leerwert	47	18	348	140	51	20	29	32
	Vollwert	14	19	26	22	10	8	10	10
15	Leerwert	15	32	274	198	58	44	29	24
	Vollwert	29	28	50	180	15	31	15	24
16	Leerwert	45	35	678	588	63	61	80	45
	Vollwert	37	44	200	94	55	36	18	18
17	Leerwert	32	21	346	216	38	29	34	38
	Vollwert	35	27	274	136	35	23	36	22
18	Leerwert	45	16	578	287	74	43	44	40
	Vollwert	87	31	166	40	30	13	34	20
19	Leerwert	46	39	562	313	68	51	54	38
	Vollwert	60	28	194	188	54	36	20	12
20	Leerwert	65	54	674	512	103	86	43	35
	Vollwert	57	53	382	260	81	67	30	26

Literaturverzeichnis

AIVAZIAN, G.H.: Clinical evaluation of diazepam, Dis. Nerv. Syst. 25, 401-405 (1964)

ASTON, R. and DOMINO, E.F.: Differential effects of phenobarbital, pentobarbital and diphenylhydantoin on motor cortical and reticular thresholds in the rhesus monkey. Ann. Psychopharmacologia 2, 304-317 (1961)

BALACEANU-STOLNICI C., N. RAICIULESCU: Wirkung von Chlorpromazin auf den Vestibularapparat. Rev. Fizial. 3, Nr. 3,319 (1956) zit.n.Zbl. Hals-, Nas.-u. Ohrenheilk. 58, 233 (1957)

BARSA, J.A. and SAUNDERS, J.C.: Comparative study of chlordiazepoxide and diazepam. Dis. Nerv. Syst. 25, (4) 244-247 (1964)

BECKER, B.: Erfahrungen mit dem Antiepileptikum Maliasin Med. Welt 19, 577-580 (1968)

BEICKERT, P., WÜST, H.: Die Objektivierung vegetativer Labilität mit einer Drehschwachreizmethode unter Anwendung von Megaphen. Arch. Ohr.-, Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 168, 461-465 (1956)

BERGSTRÖM, O., KOCH, H.: The effect of Chlorpromazine on the vestibularfunction. Acta oto-laryng. (Stockh.) 46, 484-498 (1956)

BOENNINGHAUS, H.G.: Die Beeinflussung des experimentell ausgelösten Nystagmus und Schwindels durch Vomex A. Z. Laryng. Rhinol. 31, 558-564 (1952)

BRANDAU, G.: Über die Beeinflussung des postrotatorischen Nystagmus durch Evipan. Inaug. Diss. Marburg/L. 1951

BREUER, J.: Über die Funktion der Bogengänge. Med.Jahrbuch 1874

CANGER, R. und WAHL, L.: Die Behandlung der Epilepsie mit Maliasin. Nervenarzt 10, 476-478 (1968)

DILL, W.A., KAZENKO, A., WOLF, L.M. and GLAZKO, A.J.: Studies on 5,5-Diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and men. J. Pharm. & Exper. Ther. 118, 270-279 (1956)

DI FRANCESCO, A.: Diazepam, a new Tranquilizer, Am. J. Psych. 119 (10), 989-990 (1963)

DOMINO, E.F.: Sites of action of some central nervous system depressants. Ann. Rev. of Pharmacol. 2, 215-250 (1962)

DUENSING, F., SCHAEFER, K.P.: Die Neuronenaktivität in der Formatio reticularis des Rhombencephalon beim vestibulären Nystagmus. Arch. Psychiat. Nervenkr. 196, 265-29o (1957)

EY, W.: Zur Beurteilung der Alkoholwirkung auf den durch Drehung ausgelösten Nystagmus. Der med. Sachverst. 6o, 93 (1964)

FELDMAN, P.E.: An analysis of the efficacy of diazepam J. Neuropsych. 3, (Suppl.1) 62-67, 83-9o (1962)

FORSTER, B.: Elektronystagmographische Untersuchungen über den Drehbeschleunigungsnystagmus nach Alkoholgenuß. Dtsch. Z.f.gerichtl. Med. 47, 282-288 (1958)

GANGLOFF, H. and MONNIER, M.: The action of anticonvulsant drugs testet by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanaesthesized rabbit. Electroenc. clinic. Neurophysiol. 9, 43 (1957)

GRUBER, CH.M., HAURY, V.G. and DRAKE, M.E.: The toxic actions of sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) when injected intraperitoneally and intravenously in experimental animals J.Pharmacol. 68, 433-436 (194o)

HAAS, H.: Der Wirkungsmechanismus des 1-1 Cyclohexyl-2-methylaminopropan-5,5-phenyläthylbarbiturats und seine Eignung als Antiepileptikum. Vergleichende Studien mit Phenobarbital. Arzneimittelforschung 13, 613-624 (1963)

HEIFER, U.: Elektronystagmographische Untersuchungen über die alkoholbedingte Störung der Regelfunktion des Großhirns. Blutalkohol 4, 9-17 (1967)

HEIFER, U. und WICHMANN, D.: Der grobschlägige Drehnachnystagmus als Zeichen der Alkoholwirkung. Blutalkohol 1, 257-271 (1962)

HEISE, G.A. and BOFF, E.: Taming action of chlordiazepoxide. Fed. Proc. 2o, 393 (1961)

HEUBECK, H.: Bericht über klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum. Fortschr. d.Med. 6, 276-277 (1968)

HUBER, J.: Auswirkungen verschiedener antikonvulsiv wirkender Medikamente auf das EEG im akuten Versuch. Inaug. Diss. Tübingen (in Druck)

JANZ, D.: Epilepsiebehandlung mit Hydantoinpräparaten. Nervenarzt 21, 113-119 (195o)

JUNG, R.: Eine elektrische Methode zur mehrfachen Registrierung von Augenbewegungen und Nystagmus. Klin. Wschr. 18 I 21-24 (1939)

JUNG, R.: Die Registrierung des postrotatorischen und optokinetischen Nystagmus und die optisch-vestibuläre Integration beim Menschen Acta oto-laryng. (Stockh.) 36, 119-202 (1947)

JUNG, R.: Nystagmographie. In: Handb. d.Inn.Med. 4.Aufl. V.Band, 1.Teil, Springer, Berlin, 1953

JUNG, R., TOENNIES, J.F.: Die Registrierung und Auswertung des Drehnystagmus beim Menschen Klin. Wschr. 26, 513-521 (1948)

KESHINER, A. and LLOYD-SMITH, D.L.: Effect of intravenous chlordiazepoxide on the EEG with some clinical oberservations. J.Nerv. Ment. Dis. 134, 218-227 (1962)

KIRSTEIN, R.: Aktionsströme in der Substantia reticularis des Kaninchens nach kalorischer Reizung. Arch. Ohr.-, Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 162, 229-236 (1953)

KIRSTEIN, R.: Nystagmus bei lokal elektrischen Reizen im Hirnstamm des Kaninchens. Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 163, 400-403 (1953)

KUSCHINSKY-LÜLLMANN: Antiepileptika. Psychopharmaka. In: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 3. Aufl., G. Thieme, Stuttgart, 1967

LACHMANN, J. and BERGMANN, F.: Mutual influence of nystagmogenic centers during labyrinthine or central nystagmus Acta oto-laryng. (Stockh.) 53, 295-301 (1961)

LORENTE de NO, R.: Untersuchungen über die Anatomie und die Physiologie des Nervus octavus und des Ohrlabyrinths. Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 118, 241-284 (1928)

LORENTE de NO, R.: Observations on Nystagmus. Acta oto-laryng. (Stockh.) 21, 416-437 (1934)

LOWELL, O. and RANDALL, L.O.: Pharmacology of chlordiazepoxide Dis. Nerv. Syst. 7, 7-15 (1961)

MACH, E.: Grundlinien der Lehre von den Bewegungs-empfindungen. Leipzig 1875

MERRIT, H.H. and PUTNAM, T.J.: Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivates. Science 85, 525-526 (1937)

MITTERMAIER, R.: Über den Wirkungsmechanismus des Vestibularsystems. Arch. Ohr.-, Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 154, 141-152 (1944)

MITTERMAIER, R.: Über die Ausgleichsvorgänge im Vestibularsystem. Z. Laryng. Rhinol. 29, 487-495, 585-592 (195o)

PENIN, H.: Wirkung und Indikation eines neuen Antiepileptikums. Dtsch. Med. Wschr. 89, 1685-169o (1964)

PODIWINSKY, F.: Erfahrungen mit dem Benzodiazepinderivat Valium. Wiener Med. Wschr. 32, 649-652 (1965)

RANDALL, L.O.: Pharmacology of methaminodiazepoxide Dis. Nerv. Syst. 21,7-15 (196o)

RANDALL, L.O., SCHALLEK, W., HEISE, G.A., KEITH, E.F. and BAGDON, R.E.: The psychosedative properties of methaminodiazepoxide J. Pharm. & Exp. Ther. 129, 163-171 (196o)

RANDALL, L.O., HEISE, G.A., SCHALLEK, W., BAGDON, R.E., BANZINGER, R., BORIS, A., MOC, R.A. and ABRAMS, W.B.: Pharmocological and clinical studies on Valium. A new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. Curr. Ther. Res. 3, 4o5-425 (1961)

REIN-SCHNEIDER: Die Cupulaorgane der Bogengänge. In: Physiologie des Menschen. 13./14. Aufl. Springer, Berlin, 196o

SCHALLEK, W. and KUEHN, J. and JEW, N.: Effects of chlordiazepoxide and other psychotropic agents on the limbic system of the brain. Paper presented at the New York Academy of Sciences. April 1961

SCHIEFER, J., BREYER, F.J., SCHEFFNER, D.: Erfahrungen mit Maliasin bei der Behandlung anfallskranker Kinder Med. Welt 19,242o-2424 (1968)

SCHMID, E.: Psychopharmaka: Begriffsbestimmung. Klassifizierung und Wirkungsweise. Deutsches Mediz.Journal, 16.Jahrgang, Heft 4, 119-122 (1965)

SCHMID, E. und SCHEIFFARTH, F.: Zur Anwendung von Monoaminooxydaseinhibitoren in der Inneren Medizin. Arzneimittelforschung 612-616 (1961)

SCHÜTZ, E. und CASPERS, M.: Über die bioelektrische Hirnrindenaktivität und ihre Steuerung durch Stammhirnstrukturen. Z. Ges. Inn. Med. Grenzgebiete 1-11, (1954)

SCHWARTZ, M.A. and KOECHLIN, B.A.: The metabolic fate of chlordiazepoxide. Fed. Proc. 2o, 171 (1961)

SOYKA, D.: Die Wirkung von Psychopharmaka und anderen zentral wirksamen Substanzen auf den experimentellen Nystagmus. Fortschr. Neurol. 9, 526-541 (1968)

STERNBACH, L. and REEDER, R.: Quinazolines and 1,4 diazepines IV. Transformations of 7-Chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide. J. Organic. Chem. 26, 1111-1118 (1961)

SUZUKI, J.I. and GENKICHI, T.: Postrotatory nystagmus: modifications observed in experiments with repeated rotatory stimulation. Acta oto-laryng. (Stockh.) 51, 57o-578 (196o)

SVENSON, S.E. and GORDON, L.E.: Diazepam: A progress report. Curr. Ther. Research, Vol. 7,6, 367-391 (1965)

SWINYARD, E.A., BROWN, W.C. and GOODMAN, L.S.: Comparative essays of antiepileptic drugs in mice and rats. J. Pharm. & Exp. Ther. 1o6,319-33o (1952)

TOWER, D.B.: Neurochemistry of epilepsy. American lectures series, Publication Number 359

WALDECKER, G.: Über die Wirkung von Phenothiazinen und Dolantin auf den Nystagmus. Arch. Ohr.-, Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 174, 486-495 (196o)

WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik, 4. Aufl. Fischer, Jena, 1964

WEINLAND, W.L.: Hydantoine in der Epilepsiebehandlung, Nervenarzt 21,3 119-124 (195o)

WINFIELD, D.L. and AIVAZIAN, G.H.: Librium therapy and EEG correlates. J. Nerv.Ment.Dis. 133, 24o-246 (1961)

ZIELINSKI, H.W.: Der postrotatorische Nystagmus und seine Beeinflussung durch Coffein. Inaug. Diss. Marburg/L. 195o

Lebenslauf

Am 23. Juni 1943 wurde ich, Norbert Huber, in Ulm/Donau als Sohn des Dr. med. Hermann Huber und seiner Ehefrau, Dr. med. Josefine Huber geb. Hipp geboren.

Mit 6 Jahren trat ich in die Volksschule in Straßdorf ein. Ab dem 10. Lebensjahr besuchte ich das Parler-Gymnasium in Schwäb. Gmünd, wo ich am 28. Februar 1962 das Abitur (humanistischer Zug) ablegte.

Anschließend begann ich an der Universität Tübingen mit dem Medizinstudium. Am 6. April 1963 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 6. April 1965 die ärztliche Vorprüfung.

Nach je einem Semester an den Universitäten Hamburg und Innsbruck kehrte ich im Sommersemester 1966 wieder an die Universität Tübingen zurück. Am 14. August 1968 schloß ich hier mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

Am 1. 7. 1970 erlangte ich die Approbation als Arzt.